FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1985 - N° 1

TITRE DE LA THESE

TITRAGE DES ANTICORPS ANTIRABIQUES 4 à 8 ANS APRES VACCINATION PAR VACCIN PREPARE SUR CELLULES DIPLOIDES HUMAINES

T H E S E

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 07 janvier 1985 à 19 heures

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

NOM - Prénom

KAMP Erick

né le 17 mars 1951

à JOIGNY (YONNE)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545819_0009

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1985 - N*

TITRE DE LA THESE

TITRAGE DES ANTICORPS ANTIRABIQUES 4 à 8 ANS APRES VACCINATION PAR VACCIN PREPARE SUR CELLULES DIPLOIDES HUMAINES

T H E S E

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 07 janvier 1985 à 19 heures

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

NOM - Prénom (Nom de jeune fille pour les étudiantes mariées)

KAMP Erick

né le 17 mars 1951

à JOIGNY (YONNE)

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.P. DIDIER, Doyen
M. R. PUTELAT, Assesseur
M. P. ZAHND, Assesseur
M.L. JEANNIN, Assesseur
M. M. DAVID , Assesseur

PROFESSEURS HONORAIRES

M. J. BALLIVET
M. F. BARON
M. F. CABANNE, Doyen honoraire
M. F. DESTAING
Melle G. PALLOT
M. G. RUCART

PROFESSEURS TITULAIRES

Anatomie, J.M. AUTISSIER
Anatomie Pathologique , R. MICHIELS
Biochimie, P. PADIEU
Cancérologie, J. GUERRIN
Clinique Chirurgicale, H. VIARD
Clinique Médicale, P. CORTET
Clinique Obstétricale et Gynécologique, J. JAHIER
Clinique Médicale Infantile, A. ALISON
Gastro-Entérologie, CL. KLEPPING
Histologie et Embryologie, P. ZAHND
Immunologie, F. MARTIN
Médecine Légale, A. MARIN
Pathologie Chirurgicale, C. FERRY
Pathologie Médicale, R. PUTELAT
Physiologie, J. KLEPPING
Radiologie, J.P. MABILLE
Sémiologie Chirurgicale, P. AUPECLE
Sémiologie Médicale, J.B. BOUHEY

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale, B. CAILLARD
Biochimie, J. DEDREUX
Cardiologie et Maladies Vasculaires, P. LOUIS
Chirurgie Générale, S. BRIET, G. PIGANIOL
Médecine Interne (Gériatrie), M. GAUDET
Neurochirurgie, A. THIERRY
Parasitologie, P. CAMERLYNCK
Pédiatrie, J. L. NIVELON
Pharmacologie Clinique, A. ESCOUSSE
Pneumologie, L. JEANNIN
Radiologie, M. WEILLER
Radiothérapie, J.C. HORIOT
Rhumatologie, J. STRAUSS
Rééducation Fonctionnelle, J.P. DIDIER

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie Pathologique, Melle E. JUSTRABO
Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale, M. WILKENING
Bactériologie, Virologie, A. KAZMIERCZAK
Biochimie, G. MACK
Biophysique, J.L. PELLETIER
Biostatistiques et Informatique Médicale, Mme L. DUSSERRE
Chirurgie Générale, J.P. FAVRE
Chirurgie Orthopédique, P. GRAMMONT
Chirurgie Thoracique et Cardiaque, M. DAVID
Chirurgie Vasculaire, R. BRENOT
Dermatologie, D. LAMBERT
Endocrinologie et Maladies Métaboliques, J.M. BRUN
Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention, A. GISSELMANN
Gastro-Entérologie, J. FAIVRE
Gynécologie et Obstétrique, J.P. FELDMAN
Hématologie, J. BONHOMME
Maladies Infectieuses, Maladies Tropicales, H. PORTIER
Néphrologie, G. RIFLE
J.M. CHALOPIN
Neurologie, R. DUMAS
O.R.L., P. ROMANET
Physiologie, M. FANTINO

Psychiatrie d'adultes, P. TRAPET
Radiologie, D. BINNERT
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale, G. MALKA

AGREGE LIBRE

Ophtalmologie, P.G. MOREAU

La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

NOTE A INSERER APRES LA LISTE DU PERSONNEL DE LA FACULTE

La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

JURY DE LA THESE

Président : Monsieur le Professeur C. FERRY

Membres : Monsieur le Professeur Agrégé A. KAZMIERCZAK
Monsieur le Professeur Agrégé H. PORTIER
Monsieur le Professeur Agrégé A. GISSELMANN

Membre invité : Monsieur le Docteur P. BUGNON

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR C. FERRY

Il nous a fait le très grand honneur de juger cette thèse.

Il a toujours été pour nous d'une extrême bienveillance.

Nous avons eu le privilège d'être son élève et nous avons pu apprécier ses qualités humaines et son immense expérience.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre admiration et de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE A. KAZMIERCZAK

Nous avons eu le privilège de bénéficier de son enseignement.

Nous le remercions de nous avoir toujours réservé un accueil aimable.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE H. PORTIER

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Il nous a toujours réservé l'accueil le plus cordial et ses remarques judicieuses nous ont aidé dans ce travail.

Nous avons eu le privilège d'être son élève et nous avons pu apprécier la clarté, la rigueur et la richesse de son enseignement.

Nous le remercions de nous avoir accordé sa confiance et le prions de trouver ici le témoignage de notre estime et de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE A. GISSELMANN

Il a toujours été d'une grande bienveillance à notre égard.

Nous avons eu le privilège de bénéficier de son enseignement.

Nous lui portons ici le témoignage de notre estime et de notre admiration.

A PIERRE BUGNON

Il nous a aidé et stimulé tout au long de ce travail.

En souvenir des longues nuits rouges de la Trouhaude,

Qu'il trouve ici le témoignage de toute mon amitié.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur ALISON
Monsieur le Professeur BOUHEY
Monsieur le Professeur BRIET
Monsieur le Professeur CORTET
Monsieur le Professeur FERRY
Monsieur le Professeur GRAMMONT
Monsieur le Docteur HARDEL
Monsieur le Professeur JAHIER
Monsieur le Professeur JEANNIN
Monsieur le Professeur NIVELON
Monsieur le Professeur PORTIER
Madame le Docteur VEYNANTE
Monsieur le Professeur VIARD
Monsieur le Professeur WILKENING

Monsieur le Docteur PELLIN
Monsieur le Docteur ROBIN
Monsieur le Docteur TREDAN

A MON PERE

En témoignage de ma profonde affection.

A ANNICK

A ANNE-GAELLE et MARIE-AUDE

A HUBERT

A MARIE-CHANTAL et JACQUES

A VALENCE et HERVE

A MA TANTE

A TOUS LES MIENS

A HUBERT et PAULETTE

A MICHELE et ANDRE

A BRUNO

NOS PENSEES VONT AUSSI A

- Michel et Catherine

- Daniel, Martine, François, Angélica, Philippe, Françoise, Armen, Stan, Marie-Solange,.etc...

- Tous mes amis du Centre Hospitalier de GUINGAMP.

Nous tenons à exprimer NOTRE GRATITUDE à

Monsieur P. D'ATHIS pour le concours qu'il nous a apporté dans l'exploitation statistique des résultats.

Monsieur M. ROUMIANTZEFF pour l'amabilité et la disponibilité dont il a fait preuve au cours de l'élaboration de notre travail.

NOS REMERCIEMENTS VONT AUSSI A

Madame le Docteur CORREZE de la Mutualité Sociale Agricole de la Côte d'Or.

Le Personnel de la Société d'Exploitation des Abattoirs de DIJON (Côte d'Or).

Le Personnel des Abattoirs des LAUMES (SICAV 21 - Côte d'Or).

Les Elèves et le Personnel de l'Institut Médico-Educatif "Les Brions" de TONNERRE (Yonne).

Les Elèves et le Personnel du Centre d'Aide par le Travail de CHENEY (Yonne).

Et toutes les autres personnes qui ont également accepté de se porter volontaires pour cette étude, sans eux ce travail n'aurait pu être réalisé.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Devant l'effigie d'HIPPOCRATE, en présence des Maîtres de cette Faculté et de mes condisciples.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai gratuitement mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés ; et mon état ne servira ni à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maitres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonoré et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

Le Doigt de Dieu me montrera-t-il le Cormoran sur la Blanche...

TABLE DES MATIERES

	Pages
Introduction	1
Matériel et Méthodes	3
Tableaux récapitulatifs	14
Résultats	21
Commentaires	31
Conclusion	51
Bibliographie	53

INTRODUCTION

Depuis le mois de mars 1968, la France est de nouveau confrontée au problème de la rage dont le front continue actuellement de progresser.

Imaginée et expérimentée par Louis Pasteur dès 1885, la vaccination reste actuellement la base fondamentale du traitement antirabique.

Le 23 septembre 1974 fut délivrée l'Autorisation de Mise sur le marché d'un nouveau type de vaccin, préparé sur cellules diploïdes humaines et dont les avantages se sont rapidement révélés majeurs.

Notre travail est une contribution à l'étude de ce nouveau vaccin antirabique. Il comporte 2 volets principaux.

1 - Nous avons étudié l'efficacité à long terme de ce vaccin par le titrage des anticorps antirabiques neutralisants résiduels chez des sujets ayant bénéficié antérieurement d'une vaccination soit préventive, soit curative par voie sous-cutanée et n'ayant pas eu de rappel vaccinal depuis au moins 4 ans.

2 - Nous avons étudié chez ces mêmes sujets l'évolution du titre de ces anticorps après l'injection d'une dose unique de rappel vaccinal de 1 ml par voie sous-cutanée.

MATERIEL ET METHODES

I - M A T E R I E L

1/ POPULATION

L'étude a été réalisée chez des sujets volontaires de 15 à 62 ans. Il s'agit

1 - d'employés de la Société d'Exploitation des Abattoirs de DIJON (Côte d'Or) vaccinés antérieurement à titre préventif (15 volontaires)

2 - d'employés des abattoirs des LAUMES (SICAV 21) (Côte d'Or) vaccinés antérieurement à titre préventif (10 volontaires)

3 - d'anciens élèves d'un Institut Médico-Educatif de la région de TONNERRE (Yonne) vaccinés antérieurement à titre curatif (contamination collective en 1975 due à une chèvre enragée). 9 de ces élèves étaient toujours pensionnaires de cet I.M.E. au moment de l'étude sérologique, tandis que les 18 autres ont été retrouvés dans un Centre d'Aide par le Travail.

L'importance numérique de ce groupe (27 personnes) et la jeunesse de ses éléments (de 15 à 25 ans) auront une incidence importante sur les résultats de notre étude.

4 - De consultants du Centre Antirabique de DIJON (Agriculteurs, vétérinaires...etc.) ayant bénéficié antérieurement d'un schéma vaccinal soit préventif (20 personnes), soit curatif (26 personnes).

Les documents n° 1 et 2 représentent les modèles de fiches signalétiques utilisées au cours de cette étude.

Nous avons regroupés dans deux tableaux récapitulatifs, l'ensemble des personnes constituant cette population en mentionnant notamment :

SEROLOGIES APRES TRAITEMENT ANTIRABIQUE CURATIF

NOM PRENOM AGE

DOMICILE

PROFESSION MILIEU

ANTECEDENTS MEDICAUX PARTICULIERS :

DOCUMENT 1

TRAITEMENTS ANTERIEURS (immunité ?) :

TRAITEMENTS ACTUELS :

1ER CONTACT RABIQUE : TRAITEMENT CURATIF

CIRCONSTANCES :

GRAVITE : 0 1 2 3 4

VACCINATION COMPLETE INCOMPLETE (nombre d'injections) :

DATES :

RAPPELS

CIRCONSTANCES :

CURATIF, Nombre d'injections: Dates :

PREVENTIF, Nombre d'injections Dates :

CONTACTS RÉPÉTÉS POSSIBLES

(VETERINAIRES, GARDES-CHASSE, AGRICULTEURS...)

SÉROLOGIES

AVANT TRAITEMENT

- Date du prélèvement :
- Délai entre le dernier vaccin et le prélèvement (au moins 3 ans) :
- Résultat de la sérologie :

RAPPEL PREVENTIF CURATIF

nº du lot : Date :

APRES TRAITEMENT

- Date du prélèvement :
- Délai entre le rappel et le 2ème prélèvement (entre 7 et 10 jours) :
- Résultat de la sérologie :

SEROLOGIES APRES TRAITEMENT ANTIRABIQUE PREVENTIF

NOM PRENOM AGE

DOMICILE

PROFESSION MILIEU

ANTECEDENTS MEDICAUX PARTICULIERS :

DOCUMENT 2

TRAITEMENTS ANTERIEURS (immunité ?) :

TRAITEMENTS ACTUELS :

1ER CONTACT RABIQUE : TRAITEMENT PRÉVENTIF

CIRCONSTANCES (Profession...)

VACCIN, PREVENTIF CURATIF Nombre d'injections :

Dates :

RAPPELS

CIRCONSTANCES :

CURATIF, Nombre d'injections : Dates :

PREVENTIF, Nombre d'injections : Dates :

CONTACTS RÉPÉTÉS POSSIBLES

(VETERINAIRES, GARDES-CHASSE, AGRICULTEURS...)

SÉROLOGIES

AVANT TRAITEMENT

- Date du prélèvement :
- Délai entre le dernier vaccin et le prélèvement (au moins 3 ans) :
- Résultat de la sérologie :

RAPPEL PREVENTIF CURATIF

n° du lot : Date :

APRES TRAITEMENT

Date du prélèvement :

- Délai entre le rappel et le 2ème prélèvement (entre 7 et 10 Jours) :
- Résultat de la sérologie :

. le sexe
. l'âge
. l'origine : 1 = Abattoirs de DIJON
2 = Abattoirs des LAUMES
3 = I.M.E. de TONNERRE
4 = Consultants du Centre Antirabique de DIJON.

Pour faciliter les renvois, nous avons attribué un numéro d'ordre (de 1 à 98) à chaque élément de la population.

L'ensemble de cette population se divise en 2 groupes A et B selon le type de primo-vaccination antérieurement reçue.

GROUPE A : Primo-vaccination préventive, par voie sous-cutanée (1 ml par injection).

Effectif : 45 43 hommes
2 femmes

Age moyen : 43 ans (de 22 à 62 ans)

Protocole vaccinal initial :

Sous-groupe A1 : (Protocole avant 1975)
= 33 sujets qui avaient reçu 3 injections espacées d'un mois (JO - J28 - J56)

Sous-groupe A2 : (Protocole depuis 1975)
= 12 sujets qui avaient reçu 2 injections espacées d'un mois (JO - J28), voire une seule pour le n° 4.

Rappels :-32 sujets ont eu une 1ère injection de rappel à 1 an
- 5 d'entre eux ont eu une deuxième injection de rappel 1 à 3 ans plus tard.

GROUPE B : Primo-vaccination curative (par voie sous-cutanée).

Effectif : 53 29 hommes
24 femmes

Age moyen : 29 ans (de 16 à 61 ans)
(33 sujets avaient moins de 26 ans au moment de notre étude).
L'âge moyen de ce groupe B est nettement inférieur à celui du groupe A en raison de la forte proportion d'anciens jeunes pensionnaires de l'I.M.E. de Tonnerre.

Protocole vaccinal initial : 51 personnes sur 53 avaient reçu un traitement vaccinal complet (JO - J3 - J7 - J14 - J30 - J90).
2 sujets n'avaient reçu respectivement que 4 (n° 86) et 5 (n° 78) injections.

Rappels : 6 sujets seulement ont reçu une injection de rappel un an plus tard, mais plus rien ensuite.

2/ LES SERUMS

Les sérums ont été prélevés sur tube sec, puis transportés au Centre Antirabique de DIJON à une température constamment inférieure à 4°C et dans un délai maximum de 3 heures.

Les tubes ont été immédiatement centrifugés au Laboratoire de l'Hôpital d'Enfants du Centre Hospitalier Régional de DIJON, puis conservés à - 18°C et adressés en 3 envois successifs au Laboratoire de Microbiologie Vétérinaire du Département Vétérinaire de l'Institut Mérieux de Lyon (France) où le Docteur CHAPUIS a bien voulu prendre en charge le titrage des anticorps par la méthode de réduction des Foyers Fluorescents (RFFIT). Nous le remercions vivement du concours qu'il nous a ainsi apporté.

Deux et parfois trois sérums ont été prélevés sur chaque volontaire.

Le premier prélèvement était utilisé pour le titrage des anticorps résiduels que nous appelerons sérologie S1.

Un deuxième prélèvement était effectué 5 à 11 jours après l'injection du rappel vaccinal.Nous avons appelé S2 cette première sérologie après rappel.

Un troisième prélèvement a pu être effectué sur un certain nombre de volontaires. 12 à 28 jours après l'injection du rappel vaccinal : nous avons appelé S3 cette seconde sérologie après rappel.

Nous avons donc disposé de trois types de sérologie :

1 - Sérologie S1

Groupe A : 43 sérums
Groupe B : 52 sérums

Pour cette sérologie intervient un paramètre important qui est l'ancienneté de la dernière injection vaccinale et qui varie de façon importante selon les sujets :

Groupe A : de 48 à 109 mois
(moyenne : 72 mois)
Exception : le n° 29 : 29 mois seulement.

Groupe B : de 48 à 95 mois
(mais $\geqslant$ 84 mois pour 39 des 52 sujets de par l'incidence du cas collectif de l'I.M.E. de TONNERRE).

2 - Sérologie S2 (5 à 11 jours après le rappel)

Groupe A : 42 sérums
Groupe B : 40 sérums

3 - Sérologie S3 (12 à 28 jours après le rappel)

Groupe A : 4 sérums
Groupe B : 35 sérums.

3/ LES VACCINS

Les vaccins antirabiques utilisés pour l'injection du rappel vaccinal ont été aimablement fournis par l'Institut Mérieux de Lyon (FRANCE).

Ce vaccin, proposé par WIKTOR, FERNANDES et KOPROWSKI dès 1964 (32), est produit avec une souche de virus rabique fixe (souche Pitman-Moore 1503-3M) multiplié sur cellules diploïdes humaines (à l'origine la souche W1 38, puis ultérieurement la souche MRC 5). Il est communément appelé vaccin HDCS.

Après propagation et multiplication sur ces cellules, le virus rabique est récolté, mélangé, filtré, concentré et inactivé par la béta-propiolactone ; puis refiltré et lyophilisé pour obtenir le produit final. Les différentes étapes de cette production respectent l'intégrité de la glycoprotéine composante immunogénique du virus rabique. Le produit final est soumis notamment au test d'activité du N.I.H. (25). Il s'agit d'un test d'extinction de l'antigène pratiqué en présence d'un vaccin de référence (avec épreuve d'inoculation chez la souris), mis au point par le N.I.H. (National Institude of Health, US Bethesda) et ayant référence auprès de l'O.M.S.

L'activité du vaccin est exprimée en Unités Internationales (U.I.) déterminées par rapport à la Préparation Internationale de Référence de l' Organisation Mondiale de la Santé,à laquelle l'activité du vaccin est toujours au moins équivalente.

Deux vaccins sont actuellement commercialisés par l'Institut Mérieux ; ils ne diffèrent que par leur valeurs antigéniques minimales d'activité (ou titres minimum) garanties.

Vaccin Préventif, Etiquette verte : Valeur Antigénique $\geq$ 1,3 UI (ou pré-exposition)

Vaccin curatif, Etiquette rouge : Valeur Antigénique $\geq$ 2,5 UI (ou Post-exposition).

Nous avons utilisés les lots suivants :

11 vaccins du lot V 0420 3,0 UI à +4°C
1 Vaccin du lot V 1295 3,4 UI à +4°C
88 vaccins du lot V 0888 1,5 UI à +4°C.

II - M E T H O D E S

1 - Voie d'administration de l'injection du rappel vaccinal

Nous avons utilisé la voie sous-cutanée. C'est cette même voie qui avait été utilisé antérieurement pour la primo-vaccination (curative ou préventive) de nos 98 volontaires.

2 - Titrage des anticorps

Le titre des anticorps antirabiques neutralisants a été déterminé par la méthode de réduction des foyers fluorescents (RFFIT = Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test) décrite par SMITH et al. (25).

Certains auteurs (13, 29) et notamment P. SUREAU et al. (29) ont montré que cette méthode avait une sensibilité et une spécificité équivalente à la séroneutralisation sur souris, avec l'avantage de donner des résultats beaucoup plus rapidement, en 24 à 36 heures.

Cette méthode figure dans les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (31).

Les résultats sont exprimés en Unités Internationales par ml par rapport à un sérum standard de référence (sérum étalon incorporé dans chaque série de dosage).

Le taux limite considéré comme protecteur est de 0,5 UI/ml (26).

3 - Exploitation des résultats

Les résultats ont été exploités au Département d'Informatique du C.H.R. de DIJON (Pr. Ag. L. DUSSERRE) par M.P. D'ATHIS. Les méthodes statistiques utilisées (28) ont été l'analyse de variance à un facteur (facteur Groupe), et l'analyse de variance à deux facteurs (facteur Groupe et facteur Temps).

4 - Les paramètres exploités

Nous l'avons déjà vu, deux groupes composent notre population
Groupe A : primo-vaccination préventive
Groupe B : primo-vaccination curative.

A chacun de ces deux groupes correspond un tableau (A et B) où figure l'ensemble des paramètres utilisés qui sont successivement :

- le sexe
- l'âge en années
- le schéma vaccinal antérieur
  - . nombre d'injection de primo-vaccination
  - . nombre de rappels
- l'ancienneté du dernier contact vaccinal exprimé en mois
- le titre des anticorps exprimé en Unités Internationales par ml (UI/ml) pour chacune des 3 sérologies (S1, S2,et S3)
- le nombre de jours séparant la date des prélèvements S2 ou S3 de la date du rappel vaccinal (colonne J).

TABLEAUX RECAPITULATIFS

SIGNIFICATION DES ABREVIATIONS

FIGURANT EN TETE DE COLONNE

N° : n° d'ordre

S : Sexe M : masculin
F : féminin

Age

O : Origine des volontaires

1 : Société d'Exploitation des Abattoirs de Dijon

2 : Abattoirs des Laumes (SICAV-21)

3 : Institut Médico-Educatif de Tonnerre

3* : Centre d'Aide par le Travail (anciens élèves de l'I.M.E.)

4 : Consultants du Centre Antirabique de Dijon.

SVA : Schéma Vaccinal Antérieur

Ex. : "3+1+1" signifie une primo-vaccination de 3 injections suivie d'un premier rappel à 1 an, et d'un second rappel 1 à 3 ans plus tard.

An: Ancienneté en mois de la dernière injection vaccinale.

J : Nombre de jours séparant le prélèvement (S2 ou S3) du rappel vaccinal.

TABLEAU du GROUPE A : PRIMO-VACCINATION PREVENTIVE

							S1	S2		S3	
N°	NOM - Prénom	S	AGE	O	SVA	An	UI	J	UI	J	UI
1	BAU. Maurice	M	30	2	3	85	1,2				
2	BOU. Michel	M	34	"	3	94	1,1	7	4,2		
3	BOU. Jean	M	62	"	3+1+1	60	2,1	7	3;3		
4	CHA. René	M	30	"	1	60	0,2	7	0,5		
5	GUI. Gérard	M	32	"	3+1	85	1,1	7	1,4		
6	GUY. Abel	M	46	"	3+1	85	3,3	7	6,4		
7	JOU. Henri	M	34	"	2+1	48	3,1	7	3,1		
8	MAG. Roger	M	55	"	3+1	85	0,4	7	1,8		
9	PEC. Daniel	M	39	"	3+1	85	0,5	7	3,3		
10	REN. Yves	M	35	"	3+1	84	4,2	7	4,2		
11	BUR. Daniel	M	36	1	3+1	89	0,6	7	1,4		
12	CHA. Serge	M	40	"	3+1	88	0,8			14	30,80
13	DEC. Jacques	M	45	"	3+1	89	1,0	7	6,4		
14	DES. Gaston	M	48	"	3+1	88	1,4	7	5,5		
15	DIN. Maurice	M	49	"	3+1	89	1,2	7	6,8		
16	FAU. Michel	M	27	"	2	60		7	0,9		
17	FUC. Roger	M	48	"	3+1	89	2,9	7	9,4		
18	JAC. André	M	54	"	3+1	88	2,5	7	6,4		
19	JOC. Robert	M	38	"	3+1	88	0,1	7	1,1		
20	LAR. Robert	M	52	"	3+1	88	0,8	7	1,8		
21	MAR. Bernard	M	39	"	3+1	89	7,2	7	29,4		
22	POI. René	M	61	"	2	48	2,4	7	2,9		
23	ROM. Marcel	M	51	"	3+1	88	0,8	7	3,1		
24	ROU. Jacques	M	30	"	2+1	48	1,8	7	6,1		
25	THE. René	M	52	"	3	97	1,3	7	1,8		

TABLEAU DU GROUPE A : suite

							S1	S2		S3	
N°	NOM - Prénom	S	AGE	O	SVA	An	UI	J	UI	J	UI
26	BER. Gisèle	F	53	4	3	72	1,2	7	3,1		
27	EME. J. Claude	M	31	"	2+1	71	1,4	6	4,2		
28	GAB. Michel	M	49	"	3+1	80		10	9,4		
29	GAL. Lucien	M	44	"	3+1	29	1,0	11	2,5		
30	GRI. Louis	M	50	"	2+1	58	1,4	10	21,0		
31	GUI. Roger	M	61	"	2+1+1	53	0,8	9	4,2		
32	JAN. Marc	M	27	"	3+1	48	0,9	7	1,2		
33	JEA. Roger	M	54	"	2+1	58	1,2	10	16,7		
34	LAU. Aimé	M	52	"	3	84	0,5	7	2,9		
35	LAU. Alain	M	24	"	3	84	0,1	7	3,3		
36	LAU. Pascal	M	22	"	3	84	3,3	5	7,2		
37	MAR. Yvon	M	32	"	3+1+1	72	1,0	6	1,8		
38	MAY. Daniel	M	32	"	3+1	78	21,0	8	210,0		
39	MAY. Georges	M	56	"	2	66	2,8	7	9,4		
40	PAR. Brigitte	F	28	"	2+1	61	4,2	10	47,1		
41	BOE. Serge	M	?	"	3	85	5,5			14	56,0
42	JOS. J. Marie	M	28	"	3+1+1	48	1,1	7	13,4		
43	LEN. M.Joseph	M	55	"	3+1+1	48	12,5	7	35,3		
44	LEP. François	M	45	"	2	48	2,5	7	17,0	14	280,0
45	SCH. Jean	M	58	"	3+1	94	2,5	7	5,3	14	37,4

TABLEAU du GROUPE B : PRIMO-VACCINATION CURATIVE

							S1	S2		S3	
N°	NOM - Prénom	S	AGE	O	SVA	An	UI	J	UI	J	UI
46	CHA. Alain	M	32	4	6+1	66	3,1	7	9,4		
47	CHA. Fernand	M	55	"	6+1	66	7,2	7	9,4		
48	GHA. Georgette	F	56	"	6+1	66	15,8	7	21,0		
49	GAU. Patrick	M	16	"	6	54		9	37,4		
50	KER. François	M	48	"	6+1	57	9,4	7	16,7		
51	BOQ. Martine	F	18	3	6	84	7,2			12	90,4
52	DEC. Claudette	F	18	"	6	84	3,3			12	80,6
53	FLE. Philippe	M	15	"	6	84	1,4			12	56,0
54	LET. Catherine	F	18	"	6	84	3,8				
55	NOG. Georges	M	18	"	6	84	5,5			12	45,0
56	RAU. Noël	M	18	"	6	84	2,5			12	97,3
57	RIC.J.Philippe	M	16	"	6	84	2,5			12	85,2
58	RIC. Patrick	M	18	"	6	84	3,7			12	56,0
59	ROC. Nicole	F	17	"	6	84	2,5			12	97,3

TABLEAU du GROUPE B : suite

							S1	S2		S3	
N°	NOM - Prénom	S	AGE	O	SVA	An	UI	J	UI	J	UI
60	BAL. Nadine	F	24	3*	6	84	28,0	7	76,3	14	198,8
61	BOY. Mauricette	F	25	"	6	84	7,6	7	56,0	14	97,3
62	BRA. Jacky	M	20	"	6	84	1,9	7	37,4	14	125,4
63	CHO. Jocelyne	F	21	"	6	84	8,0	7	37,4	14	45,0
64	DEM. Guy	M	23	"	6	84	1,1	7	77,6	14	90,4
65	DUC. Claude	M	22	"	6	84	4,5	7	56,0	14	177,0
66	FOU. Ginette	F	24	"	6	84	5,5	7	42,0		
67	FRI. Martine	F	23	"	6	84	9,0	7	25,4		
68	JAC. Jacques	M	24	"	6	84	1,1				
69	JEA. Joël	M	21	"	6	84	2,5	7	13,4	14	33,2
70	KHE. Hocine	M	20	"	6	84	1,1	7	25,0	14	42,0
71	LAV. Pascal	M	24	"	6	84	5,5	7	18,0	14	125,4
72	PLA. Chantal	F	23	"	6	84	1,1			14	35,3
73	THI. Monique	F	25	"	6	84	3,7	7	80,6	14	125,4
74	RAU. Patricia	F	23	"	6	84	9,0				
75	ROF. Monique	F	21	"	6	84	4,5	7	42,0	14	177,0
76	VAN. Monique	F	20	"	6	84	0,2	7	2,9	14	25,4
77	VAY. Pierre	M	20	"	6	84	4,5	7	454,0		

TABLEAU du GROUPE B : suite

							S1	S2		S3	
N°	NOM - Prénom	S	AGE	O	SVA	An	UI	J	UI	J	UI
78	BER. J. Pierre	M	24	4	5	66	5,5	7	28,0		
79	BRE. Didier	M	23	"	6	93	2,5	7	80,6	14	56,0
80	BRE. Michèle	F	21	"	6	93	5,5	7	629,0	14	42,0
81	BRE. Raymond	M	48	"	6	93	5,5	7	25,0	14	19,4
82	CON. Paulette	F	61	"	6	50	18,7				
83	EST. Félix	M	52	"	6	84	4,2	7	11,1	14	125,4
84	GAR. Bernard	M	45	"	6	95	2,5	7	39,5		
85	GRA. A.Marie	F	38	"	6	70	12,5	7	25,0	15	76,3
86	GUI. J. Pierre	M	39	"	4	66	2,5	7	76,3	28	72,0
87	LHU. Albert	M	57	"	6	87	4,2	8	22,5		
88	LHU. Jeanne	F	53	"	6	87	1,8	8	45,0		
89	LOR. Berthe	F	61	"	6	87	1,4	7	19,8	14	629,0
90	LOR. Pierre	M	36	"	6	87	5,5	7	45,0	14	125,4
91	MAR. J. Michel	M	23	"	6	84	5,5	8	187,5	15	280,4
92	MAR. Rémi	M	19	"	6	84	7,6	8	56,0	15	97,3
93	MAR. Brigitte	F	22	"	6	65	1,1	7	76,3	14	167,0
94	PAT. Sylvie	F	18	"	6	95	4,2	7	5,5		
95	PER. Charles	M	61	"	6	48	3,5	11	30,8	18	37,4
96	PEY. Claudette	F	44	"	6+1	76	4,5	7	45,0	21	57,1
97	REN. Christian	M	37	"	6	48	12,5	7	19,8	14	56,0
98	VIN. Claudette	F	27	"	6+1	84	4,5	6	9,7		

RESULTATS

I - LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires à l'injection du rappel vaccinal (1 ml par voie sous-cutanée) nous ont été signalés au moment de la première sérologie après rappel (S2) c'est à dire 6 ou 7 jours après celui-ci. Ils concernent les sujets suivants :

Sujet n° 15 : A présenté un discret état de fatigue et de malaise général pendant 4 jours, n'ayant pas occasionné d'arrêt de travail.

Sujet n° 52 : Réaction fébrile modérée (37°7) pendant la nuit qui a suivi le rappel.

Sujet n° 65 : s'est plaint dans la soirée d'une douleur minime localisée au point d'injection.

Sujet n° 76 : Réaction fébrile à 38° pendant environ 24 heures.

II - LES RESULTATS SEROLOGIQUES

GROUPE A (Primo-Vaccination Préventive)

1 - ETUDE ANALYTIQUE

1-1 Les titres résiduels "non protecteurs" (S1)
(< 0,5 Unités Internationales/ml).

Sujet n° 4 (30 ans) : 0,2 UI/ml cinq ans après une injection vaccinale unique, sans rappel.

Sujet n° 8 (55 ans) : 0,4 UI/ml huit ans après une primo-vaccination de 3 injections suivie d'un rappel à un an.

Sujet n° 19 (38 ans) : 0,1 UI/ml huit ans après une primo-vaccination de 3 injections suivie d'un rappel à un an.

Sujet n° 35 (24 ans) : 0,1 UI/ml sept ans après une primo-vaccination de 3 injections sans rappel.

1-2 Les titres résiduels protecteurs (S1)

Nombre de sérums: 39
Moyenne : 2,72 UI/ml
Valeurs extrêmes : 0,5 à 21,0 UI/ml.

1-3 Les sérologies S2 (5 à 11 jours après le rappel)

a) Les 4 sujets qui avaient un titre résiduel < 0,5 UI/ml (1-1) ont répondu sous l'effet de l'injection de rappel de la façon suivante :

n°	S1	S2	à J
4	0,2	0,5	7
8	0,4	1,8	7
19	0,1	1,1	7
35	0,1	3,3	7

b) Chez deux sujets, le titre d'anticorps n'est pas remonté 7 jours après le rappel vaccinal :

n°	S1	S2	à J
7	3,1	3,1	7
10	4,2	4,2	7

c) D'autres sujets ont eu une faible réascension de leur titre d'anticorps 7 jours après le rappel vaccinal

n°	S1	S2	à J
4	0,2	0,5	7
5	1,1	1,4	7
25	1,3	1,8	7
32	0,9	1,2	7

1-4 Les Sérologies S3

4 sujets seulement ont eu un prélèvement 14 jours après le rappel vaccinal. Les titres observés sont élevés chez ces quatre sujets

n°	S1	S2 à J	S3 à J	
12	0,8	ND	30,8	14
41	5,5	ND	56,0	14
44	2,5	17,0	280,0	14
45	2,5	5,3	37,4	14

ND = Non déterminé (Prélèvement non effectué).

2 - ETUDE DES ECHANTILLONS SELECTIONNES

Nous avons sélectionné dans ce groupe A quelques échantillons homogènes permettant une étude statistique et par conséquent la formulation de quelques "conclusions".

2 - 1 Schéma de primo-vaccination à 3 injections

Nous avons sélectionné tous les sujets ayant bénéficié de leur primo-vaccination 6 à 8 ans plus tôt. Nous avons donc éliminé le facteur temps et nous avons étudié l'incidence du facteur"rappel à un an". Les sujets ayant eu un second rappel ultérieur n'ont pas

été retenus.

7 sujets n'avaient pas eu de rappel

18 sujets avaient eu un seul rappel à un an.

PRIMO-VACCINATION à 3 injections :
Effet du rappel à un an 6 à 8 ans plus tard

		S1		S2 (J7 ou J8)	
Sans Rappel 3 vaccins	Effectif	7		5	
	Moyennes des titres	1,86 UI/ml		3,88 UI/ml	
	Valeurs extrêmes	0,1 à 5,5		1,8 à 7,2	
	Ecart-type	1,76		1,82	
Avec Rappel 3 vaccins + 1 rappel	Effectif	18	17	18	17
	Moyennes des titres	2,91	1,84	17,39	6,06
	Valeurs Extrêmes	0,1/21,0	0,1/7,2	1,1/210,0	1,1/29,4
	Ecart-type	4,70	1,75	47,3	2,02

L'effectif "18" comporte le sujet n° 138 (titre S1=21,0 UI/ml, titre S2=210,0 UI/ml), l'effectif "17" élimine ce sujet.

2-2 Schéma de primo-vaccination à 2 injections

Comme dans le paragraphe précédent, nous avons sélectionné un échantillon relativement homogène : il s'agit des sujets ayant bénéficié de leur primo-vaccination (avec 2 injections) 4 à 6 ans plus tôt. Et nous avons observé l'effet d'un éventuel rappel à un an sur les titres résiduels observés 3 à 5 ans après ce rappel

2-2-α

4 sujets seulement n'avaient pas eu de rappel à 1 an ce qui est insuffisant pour constituer un échantillon. Ce sont les sujets suivants:

n°	S1	S2 à J
16	ND	0,9 7
22	2,4	2,9 7
39	2,8	9,4 7
44	2,5	17,0 7

ND : non déterminé (prélèvement non effectué).

2-2-β

6 sujets avaient eu un seul rappel à un an

Effectif : sujets n° 7, 24, 27, 30, 33, 40

	S1	S2 de J6 à J10
Effectif	6	6
Moyenne	2,18	16,37
Valeurs extrêmes	1,2/4,2	3,1/47,1
Ecart-type	1,10	15,2

G R O U P E B (Primo-Vaccination Curative)

1 - ETUDE ANALYTIQUE

1-1 Les titres résiduels non protecteurs (S1)

(< 0,5 Unités Internationales/ml).

Seul le sujet n° 76 présentait un titre résiduel non protecteur de 0,2 UI/ml, sept ans après sa primo-vaccination curative sans rappel ultérieur.

1-2 Les titres résiduels protecteurs (S1)

Nombre de sérums : 51
Moyenne : 5,53 UI/ml
Valeurs extremes : 1,1 à 28,0 UI/ml

1-3 Les sérologies S2

(5 à 11 jours après le rappel)

- 40 sujets ont pu être "testés"
- Tous les sujets ont remonté leur titre d'anticorps 5 à 11 jours après l'injection du rappel vaccinal.

Nombre de sérums : 40
Moyenne : 65,38 UI/ml
Valeurs extrêmes : de 2,9 à 629,0 UI/ml
(2,9 = sujet n° 76).

1-4 Les sérologies S3

(12 à 28 jours après le rappel)

Nombre de sérums : 35
Moyenne : 107,0 UI/ml
Valeurs extrêmes : 25,4 à 629,0 UI/ml
(25,4 = sujet n° 76).

1-5 Primo-vaccination incomplète

2 sujets n'avaient pas bénéficié d'un protocole complet de primo-vaccination curative

n°	nombre d'injections	S1	S2 à J	S3 à J
78	5	5,5	28,0 7	ND
86	4	2,5	76,3 7	72,0 28

ND = Non déterminé (Prélèvement non effectué).

2 - ETUDE DES ECHANTILLONS SELECTIONNES

2-1 Rappel à un an

Six sujets ont bénéficié d'un rappel à un an :

n°	Ancienneté du rappel	S1	S2 à J
46	66 mois	3,1	9,4 7
47	66 mois	7,2	9,4 7
48	66 mois	15,8	21,0 7
50	57 mois	9,4	16,7 7
96	76 mois	4,5	45,0 7
98	84 mois	4,5	9,7 6
Moyenne	69 mois	7,41	18,5

2-2 Primo-vaccination remontant à plus de 7 ans et sans rappel à un an

Nous avons pu sélectionner un échantillon important et homogène, rassemblant l'ensemble des sujets ayant bénéficié d'un protocole complet de primo-vaccination plus de 7 ans avant notre étude, sans rappel à un an.

Tableau récapitulatif :

	S1	S2 (J7 ou J8)	S3 (J12 à J15)
Effectif	39	27	29
Moyenne des titres	4,01	81,8	113,1
Valeurs extrêmes	0,2/28	2,9/629,0	19,4/629,0
Ecart-type	4,36	138,3	113,3

2-2-α Incidence de l'âge

39 personnes : 32 avaient moins de 26 ans
7 avaient plus de 35 ans

		S1	S2	S3
Age $\leqslant$ 25 ans	Effectif	32	20	23
	Moyenne des titres	4,89	104,6	85,41
	Valeurs extrêmes	0,2/28,0	2,9/629,0	25,4/280,4
	Ecart-type	4,8	154,6	87,1
Age $\geqslant$ 36 ans	Effectif	7	7	4
	Moyenne des titres	3,60	29,7	NC
	Valeurs extrêmes	1,4/5,50	11,1/45,0	
	Ecart-type	1,67	12,5	NC

NC : Non calculé (Echantillon de 4 éléments non représentatif)

2-2-β Incidence du sexe

39 personnes — 18 femmes
21 hommes

		S1		S2	S3
Femmes	Effectif	18	17*	12	12
	Moyenne (UI/ml)	5,9	4,6	88,5	136,9
	Valeurs extrêmes	0,2/28,0	0,2/9,0	2,9/629,0	25,4/629,0
	Ecart-type	5,9	2,7	NC	159,8
Hommes	Effectif	21		15	17
	Moyenne (UI/ml)	2,4		76,4	96,3
	Valeurs extrêmes	1,1/7,6		11,1/454,0	19,4/280,4
	Ecart-type	2,16		NC	61,4

: Chez les femmes, la moyenne des sérologies S1 est influencée par le sujet n° 60 qui présentait un taux élevé de 28,0 UI/ml. L'effectif "17" exclut ce sujet n° 60.

NC : Non calculé (la méthode de comparaison des moyennes suffit, car elles sont voisines : 88,5 chez les hommes et 76,4 chez les femmes).

COMMENTAIRES

I - COMMENTAIRES SUR NOTRE ETUDE

1 - LES EFFETS SECONDAIRES

Nous avons vacciné 97 personnes par voie sous-cutanée avec une dose de 1 ml de vaccin antirabique inactivé préparé sur cellules diploïdes humaines (vaccin "préventif") et 1 personne avec une dose de vaccin "curatif" (lot V 1295) en raison d'un contage avec un animal enragé au moment de l'étude.

Quatre personnes seulement nous ont signalé une réaction modérée,considérée comme secondaire à cette vaccination.

Toutefois, il nous faut préciser que les effets secondaires éventuels ne nous étaient signalés que lors du premier prélèvement après ce rappel vaccinal, c'est à dire 5 à 11 jours plus tard. Il est donc tout à fait possible que certaines personnes les aient oubliées dans cet intervalle. Mais en tout état de cause, ces éventuelles omissions ne concernaient que des réactions mineures.

En définitive, nous avons pu vérifier l'excellente tolérance clinique de ce vaccin administré par voie sous-cutanée.

2 - LES RESULTATS DU GROUPE A

2-1 Généralités

Les 45 sujets du groupe A forment une population très hétérogène de par la dispersion de chacun des paramètres :

- Il y a eu deux schémas successifs de primo-vaccination (3 injections avant 1976, puis 2 injections depuis cette date).
- De nombreux sujets ayant bénéficié d'une primo-vaccination préventive ne se sont pas présenté pour l'administration d'un rappel à un an, bien que celui-ci ait toujours été préconisé.

- Certains sujets ont bénéficié d'un second rappel.
- Par ailleurs , les sérologies S2 n'ont pu être toutes effectuées à J7 pour des raisons matérielles.

Nous avons décidé d'exposer tous les résultats des prélèvements effectués, considérant que ceux qui sortaient du strict cadre de notre travail présentaient de toute façon une valeur indicative.

Par ailleurs, la sélection d'échantillons plus homogènes nous a permis d'effectuer quelques comparaisons que nous exposons dans le paragraphe 2-3.

2-2 Etude analytique

2-2-1 Les taux résiduels non protecteurs (S1)

Il s'agit de 4 sujets :

- Le sujet n° 4 n'avait reçu qu'une injection vaccinale préventive cinq ans auparavant et ne peut donc faire l'objet d'une interprétation.
- Quant aux trois autres sujets (n° 8, 29 et 35), on remarque :
  - . qu'ils ont eu tous les trois 3 injections initiales
  - . que deux (n° 8 et 29) ont eu un rappel à un an puis plus rien pendant 7 ans. Les titres (0,4 et 0,1) sont insuffisants. Bien que l'échantillon soit petit, ces résultats confirment que pour obtenir une couverture vaccinale suffisante, le rythme des rappels ultérieurs doit être plus court
  - . qu'un sujet (n°35) n'a pas eu de rappel à un an. Le titre obtenu à 7 ans (0,1 UI) est comparable à celui des 2 sujets précédents qui ont eu un rappel à un an.

2-2-2 Les sérologies S2 (5 à 11 jours après le rappel)

42 sérums ont pu être prélevés et testés entre le 5ème et le 11ème jour selon les sujets après le rappel vaccinal. Les 42 taux observés sont tous protecteurs.

40 sujets sur 42 ont eu un titre d'anticorps S2 plus élevé que S1.

Cette réascension n'a pas été observée chez les sujets n° 7 et n° 10 qui sont restés respectivement à 3,1 UI/ml et 4,2 UI/ml, 7 jours après le rappel vaccinal. Ces titres sont de toutes façons protecteurs . Cette stabilité des taux, malgré le rappel peut faire poser 2 types de questions :
- dosage à 7 jours trop tôt ?
- erreur de marquage des tubes malgré toutes les précautions prises.

Nous ne pouvons répondre d'autant que nous n'avons malheureusement pas eu la possibilité de recontrôler ces deux sujets à J 14.

2-2-3 Les sérologies S3

Quatre sérums seulement ont été prélevés, tous les quatre à J14. Les titres mesurés sont élevés (30,8 à 280,0 UI/ml).
(Cf. : résultats sérologiques du groupe A, 1-4).

2-3 Les échantillons sélectionnés

2-3-1 Schéma de primo-vaccination de 3 injections

La comparaison des titres résiduels observés chez les sujets ayant eu soit 3 injections, soit 3 injections plus un rappel à un an montre qu'il n'y a pas de différence significative entre ces deux groupes.

Il semble donc que l'administration d'un rappel à un an chez les sujets ayant eu une primo-vaccination de 3 injections n'a pas d'influence sur le titre résiduel observé 6à8 ans plus tard.

La réascension des anticorps 7 jours après le rappel tardif est également indépendante de l'existence ou non du rappel à un an.

2-3-2 Schéma de primo-vaccination de 2 injections

Ici, les échantillons sélectionnés ont des effectifs trop faibles qui n'autorisent pas une exploitation statistique des résultats.

Toutefois, à la lecture des tableaux figurant dans les résultats sérologiques (Groupe A, 2-2), on remarque que les titres d'anticorps résiduels observés sont comparables qu'il y ait eu ou non un rappel vaccinal un an après la primo-vaccination.

2-3-3 Comparaison des deux schémas de primo-vaccination

Depuis 1976, deux injections seulement (au lieu de trois précédemment) sont requises pour la primo-vaccination préventive. La succession de ces deux schémas dans le temps explique que nos prélèvements aient été effectués dans des délais différents quant à l'ancienneté du dernier contact vaccinal :

6 à 8 ans après protocole de 3 injections
4 à 6 ans après protocole de 2 injections

Une comparaison statistique de ces deux schémas n'est donc possible qu'en faisant intervenir d'autres notions telle que la cinétique et la demi-vie des anticorps sériques. Nous avons jugé dangereux de tirer des conclusions de ces données.

On observera simplement que les titres résiduels observés sont à un niveau comparable dans les deux protocoles et pour chacun d'eux qu'il y ait eu ou non rappel à un an. Il nous parait néanmoins plus prudent de continuer à réaliser les vaccinations préventives avec le schéma actuel de 2 injections espacées d'un mois plus un rappel à un an.

3 - LES RESULTATS DU GROUPE B

3-1 Généralités

Ce groupe est beaucoup plus homogène que le groupe A. En effet, le protocole de vaccination curative est unique : il associe 6 injection à JO - J3 - J7 - J14 - J30 - J90. De plus ce groupe est fortement influencé par la présence des 27 anciens jeunes pensionnaires de l'I.M.E. de Tonnerre (cas collectif en 1976).

Par contre, là encore, les prélèvements S2 et S3 n'ont pu tous être effectués à J7 et J14.

3-2 Etude analytique

3-2-1 Les titres résiduels non protecteurs (S1)

Seul le sujet n° 76 présentait un taux résiduel non protecteur, à 0,2 UI/ml. Ce titrage a été effectué sept ans après la primovaccination. Ce titre est remonté après administration du rappel vaccinal à 2,9 UI à J7 et 25,4 UI à J14.

3-2-2 Les titres résiduels protecteurs (S1)

52 sérums ont pu être testés : 51 sujets avaient un taux résiduel protecteur (moyenne : 5,53) avec une ancienneté moyenne de 72 mois par rapport à la dernière injection vaccinale.

C'est un résultat remarquable qui met en évidence la durabilité de l'immunité conférée par le vaccin antirabique cultivé sur cellules diploïdes humaines.

3-2-3 Les sérologies S2 (du 5ème au 11ème jour)

Presque tous les prélèvements ont été effectués à J7 (33 sur 40). La réascension du titre desanticorps après le rappel est spectaculaire et significative. Elle affecte tous les sujets.

3-2-4 Les sérologies S3 (du 12ème au 28ème jour)

Sauf pour le sujet n° 81, les titres S3 sont encore supérieurs aux titres S2 correspondant chez les 26 sujets ayant eu ces deux prélèvements.

La dispersion des valeurs observée au sein des groupes S2 et S3 engendre des écart-types importants. De ce fait, on ne peut pas mettre en évidence une différence significative entre ces deux groupes.

Toutefois, il apparait comme évident que la réascension du titres des anticorps se poursuit pendant la deuxième semaine qui suit le rappel vaccinal.

3-3 Les échantillons sélectionnés

3-3-1 Rappel à un an

Comme pour les sujets du groupe A, la réalisation d'une injection de rappel à un an n'a pas d'incidence significative :

- sur le titre résiduel
- sur la réascension après rappel tardif

par rapport aux sujets n'ayant pas eu ce rappel.

3-3-2 Primo-vaccination remontant à plus de 7 ans et sans rappel

L'homogénéité et l'importance de ce sous-groupe ont permis de tester les incidences éventuelles de l'âge et du sexe :

Deux enseignements essentiels sont à extraire de ces résultats :

1 - Cinq ans après les protocoles initiaux, ou après les rappels quand il y en a eu, les titres d'anticorps résiduels sont supérieurs ou égaux à 0,5 UI/ml (considéré comme taux protecteur limite (26)).

2 - Une simple injection de rappel fait remonter le titre d'anticorps de façon importante dès le 7ème jour après ce rappel chez 98 % des sujets testés.

II - TOLERANCE DU VACCIN HDCS

L'excellente tolérance clinique constitue l'un des apports majeurs du vaccin antirabique préparé sur cellules diploïdes humaines. Ce fait est lié à la spécificité du milieu de culture.

Cette inocuité a été confirmée chez les enfants par l'excellent travail de AJJAN et al (6) dans une étude portant sur 289 sujets.

Les incidents secondaires à la vaccination avec ce type de vaccin sont à rapprocher de ceux inhérents à toute vaccination antivirale (4). Ils sont généralement mineurs et concernent 5 à 20 % des sujets vaccinés, selon les diverses études publiées (5,6,7,9,17,19,23) :

- Les réactions locales sont le plus souvent à type d'érythème, d'induration ou de douleur localisée au point d'injection. Elles sont transitoires et régressent en quelques jours. Elles sembleraient plus fréquentes en cas d'administration par voie intra-dermique (7), notamment dans l'avant-bras. (2).

- Une adénopathie régionale (axillaire ou cervicale postérieure) a été parfois constatée (5,6,9).

- Les réactions générales sont surtout à type de fièvre, de malaise, parfois accompagnées de nausées, ou de diarrhée transitoire (5).

- Quelques réactions allergiques sévères ont toutefois été observées, urticaire généralisée (9,23), choc cardio-vasculaire (19), etc... Dans toutes les publications que nous avons lues, les sujets en cause avaient des antécédents allergiques connus : allergie respiratoire, allergies médicamenteuses (Pénicilline notamment).

- Enfin, deux cas de syndrome de Guillain et Barré, chez deux enfants, ont été rapportés à ce jour (9,10) et ont connu une suite favorable. Ils posent comme souvent le problème du rôle direct ou indirect du vaccin.

III - L E S V O I E S D ' A D M I N I S T R A T I O N

La voie IM et la voie SC sont équivalentes et représentent les voies d'administration habituellement utilisées pour le vaccin antirabique préparé sur cellules diploïdes humaines. Mais dès l'avènement de celui-ci, de nombreux auteurs ont pressenti l'intérêt de la voie intradermique qui permettrait de réduire considérablement les doses (0,1 ml par injection au lieu de 1,0 ml pour les voies IM et SC) sans augmenter le nombre d'injections, réduisant par là même le coût de la vaccination (4,6,7, 11,17,18).

Nous exposerons ultérieurement les protocoles vaccinaux utilisant cette voie d'administration. Cependant, un certain nombre d'observations peuvent être formulées :

1 - L'injection vaccinale doit être véritablement intradermique, et pour ce faire être réalisée par un personnel expérimenté car le niveau de l'immunité humorale conférée est directement dépendant de la qualité et de la précision de l'injection (24).

A ce sujet, le travail de Bernard et al (9) est tout à fait significatif. Ces auteurs ont comparé cinq modalités d'administration du vaccin HDCS à JO - J7 et J28, et dont nous reproduisons le tableau des résultats ci-après.

Ils ont notamment utilisé la voie intradermique de deux façons différentes :

- avec une seringue et une aiguille classiques
- avec Dermo-Jet (injecteur).

Titres des anticorps antirabiques chez 124 sujets vaccinés à titre préventif par le vaccin HDCS

Groupe	Quantité de vaccin par dose	Voie d'administration	à J49		à J90	
			Nombre de sérums	Moyenne UI/ml	Nombre de sérums	Moyenne UI/ml
A	1,0	IM	18	12,87 (2,75-54,95)	18	5,09 (1,84-12,39)
B	0,1	ID (seringue)	26	7,44 (1,51-25,70)	25	2,83 (0,48-13,00)
C	0,1	ID (injecteur)	28	3,05 (0,36-26-90)	27	1,42 (0,15-11,30)
D	0,1	SC	24	3,17 (0,16-26,70)	22	1,42 (0,42- 3,84)
E	0,25	SC	28	6,47 (1,45-27,54)	27	2,68 (0,44-13,00)

Les titres observés dans les groupes C (0,1 ml en ID avec injection) et D (0,1 ml en SC) sont semblables ce qui tendrait à démontrer que l'administration du vaccin par le Dermo-Jet ait été sous-cutanée!

2 - L'immunité humorale (mesurée par le titre d'anticorps neutralisants) conférée par la voie intra-dermique (0,1 ml par injection) est excellente, même si les titres obtenus sont souvent inférieurs à ceux mesurés dans le cas de la voie Sous-cutanée (1 ml) ou de la voie Intra-musculaire (1 ml), et ceci dans le cadre d' études comparatives (5,9,23).

3 - Cette voie d'administration intra-dermique n'est pas expressement recommandée par le fabricant. Le récent décès d'une jeune américaine vaccinée préventivement quelques mois plus tôt par voie intra-dermique (20,21) dont nous reparlerons ultérieurement (chap. V) incite à la prudence dans ce domaine bien que d'autres causes aient été incriminées dans ce cas précis (à savoir l'absence de traitement vaccinal post-exposition immédiat).

Toutefois à la demande pressante de certains utilisateurs, américains notamment, une préparation "intra-dermique" est actuellement en cours d'élaboration.

Au Centre Antirabique de Dijon, nous n'avons aucune expérience sur cette voie d'administration intra-dermique, mais nous pensons qu'elle présente un intérêt certain, eu égard au coût de la vaccination antirabique notamment dans les pays en voie de développement. Nous sommes pour notre part parfaitement satisfaits par la voie sous-cutanée dont notre étude a pu vérifier l'efficacité et l'inocuité.

Par ailleurs, en raison du coût relativement élevé du vaccin cultivé sur cellules diploïdes humaines (HDCS), les chercheurs de l'Institut Mérieux ont élaboré et expérimentent actuellement un nouveau type de vaccin cellulaire, obtenu à partir de culture plus performante du virus sur les cellules VERO (12,16), (appelé "Purified Vero Rabies Vaccine" ou PVRV). Le développement d'un tel vaccin

pourra certainement apporter une solution plus économique à l'immunisation avant exposition et au traitement après exposition.

IV - LES PROTOCOLES DE VACCINATION PREVENTIVE

1 - LA PRIMO-VACCINATION

De nombreux protocoles de vaccination antirabique préventive par le vaccin préparé sur cellules diploïdes humaines ont été étudiés, parfois comparés. Plusieurs paramètres interviennent :

- la voie d'administration
- le nombre d'injections
- l'espacement des injections
- la dose par injection.

En 1976, KUWERT et al (19) comparait les schémas JO - J28 - J56 et JO - J7 - J14 (1 ml par injection, par voie sous-cutanée) et observaient des titres d'anticorps neutralisants plus élevés chez les sujets vaccinés selon le premier schéma (JO-J28-J56).

En 1977, N. AJJAN et al (4) qui avaient étudié le protocole JO - J28 et J56 (1 ml par injection, par voie sous-cutanée) remettaient déjà en cause l'intérêt de la 3ème injection à J56 en observant qu'elle ne faisait pas monter davantage le niveau des anticorps.

Le tableau n° 1 (19) reproduit les recommandations officielles actuelles de quelques pays occidentaux qui s'en tiennent actuellement à la voie Sous-cutanée ou à la voie intra-mausculaire.

Tableau n° 1 : Recommandations officielles pour la vaccination antirabique préventive

Pays	Dose	Voie	Schéma
France	1 ml	SC ou IM	0-28
Grande-Bretagne	1 ml	IM	0-28
Allemagne-Fédérale	1 ml	IM	0-28-56
Etats-Unis (2)	1 ml	IM	0-7-28 ou 0-28-56
O.M.S. (23)	*	*	0-7-28 ou 0-28-56

* : non précisé.

Nous constatons que la France et la Grande-Bretagne préconisent l'emploi de 2 injections seulement.

Les deux schémas proposés par les experts de l'Organisation Mondiale de la Santé (31) ont fait l'objet d'une étude comparative rapportée par ROUMANTZIEFF et al (24). Cette étude montre que le schéma JO - J7 - J28 est nettement meilleur que le schéma (JO - J28 - J56). L'immunité humorale conférée est obtenue plus rapidement, avec un titre d'anticorps à J28 significativement plus élevé.

Aux Etats-Unis, les recommandations formulées par l'A.C.I.P. (Advisory Committee on Immunization Practices - National Health Service) en 1980 (1), ont été complètées en 1981 (2) à la suite de publication d'études portant sur l'utilisation de la voie intra-dermique .

Ce comité a considéré comme acceptable l'utilisation de la voie intra-dermique à raison de 3 injections de 0,1 ml à JO - J7 - J21 ou J28, et uniquement dans le cadre de la vaccination préventive.

NICHOLSON et al (22) ont comparé la voie intra-musculaire et la voie intra-dermique selon un protocole identique de 3 injections à JO - J28 et J56 (1 ml par voie IM, 0,1 ml par voie ID) et ils ont titrés les anticorps dans les deux cas :

- A un mois la réponse est identique dans les deux groupes.
- A 2, 3 et même 12 mois cette réponse devient significativement plus élevée pour le groupe vacciné par voie intra-musculaire.

Enfin, on notera également l'originalité de la technique dite "multisite" expérimentée par quelques auteurs et notamment NICHOLSON et al (22) consistant à injecter le même jour plusieurs doses intra-dermiques à diverses parties du corps. NICHOLSON et al ont obtenu des titres élevés d'anticorps antirabiques avec 8 injections de 0,1 ml.

Au Centre Antirabique de Dijon, nous avons utilisé le vaccin préparé sur cellules diploïdes humaines dès sa mise sur le marché (1974) et selon un schéma initial préventif de 3 injections sous-cutanées de 1 ml à JO - J28 et J56 avec rappel à un an. Ce schéma a été modifié et ramené à deux injections (JO - J28) avec rappel à un an dès 1976.

Nous avons constaté dans notre étude que le nombre initial d'injections ne modifiaient pas significativement les résultats sérologiques à long terme.

Nous pensons donc comme AJJAN et al (4) que deux injections initiales espacées de 1 mois à raison de 1 ml par voie Sous-cutanée (tel que cela est préconisé et utilisé en France) avec un rappel à un an, suffisent largement à conférer une immunité durable.

2 - LES RAPPELS

1) Le Premier rappel

Tous les auteurs sont d'accord quant à l'opportunité d'un premier rappel à 1 an voire à 6 mois en cas de risque élevé (2,4, 5,23,31) et cela quelque soit le protocole utilisé pour la primo-vaccination préventive.

AJJAN et al (5) ont toutefois observé que le rappel vaccinal à un an donnait des titres significativement plus élevés par voie sous-cutanée (1 ml) que par voie Intra-dermique (0,1 ml), les dosages d'anticorps ayant été effectués 4 à 6 semaines après l'injection de rappel.

Parmi les volontaires de notre étude appartenant au groupe A (primo-vaccination préventive), un certain nombres de sujets n'avait pas eu de rappel vaccinal à un an. Nous avons vu que cela n'avait aucune incidence significative sur les titres résiduels à long terme. Toutefois, nous pensons qu'il est prudent d'effectuer ce rappel.

2) Périodicité des rappels

Aux Etats-Unis, le Comité du National Health Service (A.C.I.P. ou Immunization Practices Advisory Committee) émet les recommandations suivantes (2) :

1/ Pour les personnes à risque tels que les vétérinaires, éleveurs etc. une injection de rappel devrait être faite tous les 2 ans soit par voie intra-musculaire (1 ml) soit par voie intra-der-dermique (0,1 ml).

2/ Pour les employés des laboratoires de recherche sur la rage ou de production de vaccin antirabique (personnel à très haut risque) : une injection de rappel devrait être faite tous les

6 mois (1 ml en intra-musculaire ou 0,1 ml en intra-dermique), ce schéma pouvant être éventuellement modulé en cas d'une surveillance sérologique fréquente par la méthode de Réduction des Foyers Fluorescents (RFFIT).

De manière assez similaire, l'Organisation Mondiale de la Santé (31) recommande une injection de rappel tous les un à trois ans aussi longtemps que les sujets sont exposés au risque, ou une surveillance sérologique.

En France une périodicité de 3 ans est le plus souvent préconisée.

C'est ici que notre étude prend toute sa place et que nous devons aussi évoquer l'excellent travail de Ahmad FAYAZ et al (15).

Ces auteurs ont effectué une étude similaire à la notre chez 27 sujets vaccinés 4 ans plus tôt à titre curatif (traitement post-exposition) par le vaccin préparé sur cellules diploïdes humaines :

Les titres résiduels d'anticorps s'échelonnaient de 2 à 91 UI/ml (moyenne à 25,6 UI/ml).

Les sérums de 21 de ces 27 sujets ont pu être testés 10 jours après l'administration d'une simple dose de rappel de 1 ml par voie Sous-cutanée. Les titres s' échelonnaient alors de 36 à 650 UI/ml (moyenne à 288 UI/ml). Ces titres ont été mesurés selon la technique de séro-neutralisation sur souris (différente donc de celle utilisée dans notre travail).

Ces résultats montrent qu'un protocole de vaccination curative (post-exposition) sans rappel, avec le vaccin antirabique préparé sur cellules diploïdes humaines confère une immunité durable.

Et pour tout sujet ayant bénéficié d'un tel protocole, FAYAZ et al pensent qu'une simple dose de rappel devrait suffire à le protéger contre la rage en cas de seconde exposition.

Au vu de ces résultats nous pensons qu'une PERIODICITE DE 5 ANS POUR LES RAPPELS EST SUFFISANTE pour tout sujet ayant bénéficié antérieurement :

- soit d'un traitement vaccinal post-exposition complet de 6 injections selon le schéma habituel
- soit d'une primo-vaccination préventive ayant associée 2 injections espacées d'un mois suivi d'un rappel à un an (à raison de 1 ml par injection et par voie sous-cutanée ou intra-musculaire).

Nous ne pouvons pas nous prononcer sur la périodicité des rappels dans le cas d'un protocole préventif initial différent, tel que l'un de ceux recommandés par l'A.C.I.P. : JO - J7 - J21, ou tel que ceux utilisant la voie intra-dermique. Il apparait toutefois vraisemblable que des études ultérieures confirmeront aussi pour de tels protocoles la durabilité à long terme de l'immunité humorale conférée par le vaccin antirabique préparée sur cellules diploïdes humaines.

Par ailleurs, comme les experts de l'A.C.I.P. (2) nous pensons que les contrôles sérologiques ne sont pas nécessaires et doivent être réservés :

1) aux personnes à très haut risque telles que celles mentionnées par ce COmité dans ses recommandations (1,2). Il est d'ailleurs souhaitable pour ces mêmes sujets de poursuivre les protocoles spécifiques actuels (rappels vaccinaux rapprochés tous les 6 à 12 mois).

2) En cas de contage chez toute personne antérieurement vaccinée.

V - EN CAS DE CONTACT CHEZ UNE PERSONNE VACCINEE

Bien entendu, en cas de contact rabique, tout sujet même vacciné antérieurement doit bénéficier d'un traitement vaccinal immédiat.

On rappelera à ce propos le cas de cette jeune américaine de 23 ans appartenant au Peace Corps et décédée de la rage le 27 aout 1983 au Kenya 89 jours après une morsure de chien et 20 jours après le début des symptomes (20,21). Cette jeune femme avait été vaccinée préventivement 8 mois auparavant par le vaccin préparé sur cellules diploïdes humaines à raison de 3 injections intradermiques de 0,1 ml à JO - J7 - J28, schéma reconnu comme "acceptable" par l'A.C.I.P. dans ses recommandations de 1982 (2) complètant celles de 1981 (1). Dans les suites de la morsure, la patiente n'a bénéfi ié d'aucun traitement vaccinal, et c'est certainement là la raison essentielle de son décès. Il est probable qu'une seule injection (intra-musculaire, sous-cutanée ou même intra-dermique) aurait suffi à éviter une telle évolution.

Les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé en cas de contage chez un sujet antérieurement vacciné (31) sont les suivantes :

1) 3 injections de rappel vaccinal à JO - J3 - J7
   Toutefois en cas de contact de faible gravité et chez des sujets ayant déjà fait la preuve d'une réponse sérologique significative lors de sa vaccination antérieure, une seule injection de rappel peut suffire.

   NB : Ceci suppose donc l'existence de sérologies antérieures.

2) L'injection de gamma-globulines ou d'antisérum n'est pas nécessaire.

Les recommandations de l'A.C.I.P. sont actuellement les suivantes (3)

1) 2 injections de rappel vaccinal par voie intra-musculaire ou sous-cutanée à JO et J3 , sans sérologie de contrôle.

2) L'injection de gamma-globulines est inutile.

Nous savons actuellement qu'en matière de rage, seules les IgG sont protectrices, les IgM ne quittant pas le compartiment vasculaire en raison de leur poids moléculaire trop élevé. Ce sont ces IgG qui sont stimulées lors des rappels (30). Nous avons par ailleurs constaté dans notre étude la rapidité de la réascension du titre d'anticorps engendrée par l'effet d'une dose de rappel vaccinal. Cette notion ressort également du travail de Fayaz et al (15) qui ont observé une remontée de la moyenne du titre d'anticorps de 25,6 UI/ml à 288 UI/ml dix jours après une dose unique de 1 ml par voie sous-cutanée.

Nous émettons donc les propositions suivantes :

. Une seule injection de rappel (1 ml) par voie sous-cutanée ou intra-musculaire est nécessaire mais certainement suffisante.

. Un dosage d'anticorps, le jour du rappel puis sept jours après, parait prudent sous réserve que le résultat soit obtenu dans un délai suffisamment court pour pouvoir réaliser une seconde injection vaccinale à J10 ou J14 si le titre d'anticorps est jugé insuffisant.

. L'injection de gamma-globulines semble inutile (comme pour la prévention du tétanos) chez des sujets ayant déjà bénéficié d'une vaccination antérieure.

C O N C L U S I O N

UNIVERSITE DE DIJON

THESE SOUTENUE PAR Monsieur KAMP Erick

C O N C L U S I O N S

Notre étude confirme l'excellente tolérance et le haut pouvoir immunogène du vaccin antirabique préparé sur cellules diploïdes humaines (élévation rapide et importante du titre des anticorps neutralisants après une simple dose de rappel).

Notre travail met en évidence la durabilité de l'immunité humorale conférée par un protocole vaccinal soit curatif (à raison de 6 injections de 1 ml en sous-cutané) soit préventif (2 ou 3 injections de 1 ml en sous-cutané espacées de 1 mois avec un rappel à 1 an). Il montre également l'efficacité d'une simple dose de rappel.

Nous formulons donc les propositions suivantes :

1 - Pour la vaccination préventive : deux injections sous-cutanées de 1 ml espacées de 1 mois, suivies d'une injection de rappel à 1 an puis tous les cinq ans avec la même dose de 1 ml.

2 - Pour les sujets ayant bénéficié d'un protocole curatif et désirant conserver une protection prolongée : un rappel vaccinal tout les 5 ans avec une dose de 1 ml en sous-cutané (un premier rappel à 1 an semblant tout à fait inutile).

3 - Dans l'intervalle de ces 5 ans, et quelque soit le mode de vaccination initial, en cas de contact à risque élevé, il est plus prudent de faire une injection de rappel, mais une seule suffit certainement. Un dosage d'anticorps le jour du rappel et 7 jours après parait néanmoins prudent sous réserve que le résultat soit obtenu dans un délai suffisamment court pour pouvoir réaliser une deuxième injection à J10 ou J14 si le titre d'anticorps est jugé insuffisant (< 0,5 U.I./ml).

De même, compte tenu de la rapidité de réascension du titre des anticorps, l'injection de gamma-globulines semble inutile (comme pour la prévention du tétanos) uniquement bien sûr chez les sujets ayant bénéficié antérieurement d'une vaccination préventive ou curative complète.

Le Président de la Thèse

VU et permis d'imprimer
Dijon, le 29 novembre 1984
Le Doyen,

J.P. DIDIER

B I B L I O G R A P H I E

1 - ACIP : Immunization Practices Advisory Committee (1980). Rabies prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report 29, 265-272 & 277-280.

2 - ACIP : Immunization Practices Advisory Committee (1982). Supplementary on pre-exposure rabies prophylaxis by the intradermal route. Morbidity and Mortality Weekly Report 31, 279-285.

3 - ACIP : Immunization Practices Advisory Committee (1984). Rabies prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report 33, 393-408.

4 - AJJAN N., SOULEBOT J.P., STELLMANN C. et al. (1978). Résultats de la vaccination rabique préventive par le vaccin inactivé concentré souche Rabies PM/WI. 38-1503-3M cultivé sur cellules diploïdes humaines. In Development of Biological Standardization 40 (Ed. S. Karger), pp. 89-100, Marburg/Lahn, West Germany.

5 - AJJAN N., SOULEBOT J.P., TRIAU R. et al. (1980). Intradermal immunization with rabies vaccine : inactived Wistar strain cultivated in human diploid cells.
Journal of the American Medical Association 244, 2528-2531.

6 - AJJAN N., STRADY A., XUEREF C. & ROUMIANTZEFF M. (1983). Effectiveness and tolerance of rabies post-exposure treatment with human diploid cell rabies vaccine in children. Third International Conference on the Impact of Viral Diseases on the Development of Middle East and African Countries, p. 78, Kuwait, March 19-17.

7 - AOKI F.Y., TYRRELL D.A.J., HILL L.E. & TURNER G.S. (1975) Immunogenicity and acceptability of a human diploid cell culture rabies vaccine in volunteers. Lancet, 1, 660-662.

8 - BERNARD K.W., ROBERTS M.A., SUMNER J.W., et al. (1982). Effectiveness of immunization with small intradermal or subcutaneous doses of a human diploid cell rabies vaccine. Journal of the American Medical Association 247, 1138-1142.

9 - BERNARD K.W., SMITH P.W., KADER F.J. & MORAN M.J. (1982). Neuroparalytic illness and human diploid cell rabies vaccine. Journal of The American Medical Association 248, 3136.

10 - BOE E., & NYLAND H. (1980). Guillain-Barré syndrome after vaccination with human diploid cell rabies vaccine. Scandinavian Journal of Infectious Diseases 12, 231-232.

11 - BURRIDGE M.J., BAER G.M., SUMNER J.W., SUSSMAN O. Intradermal Immunization With Human Diploïd Cell Rabies Vaccine. JAMA (oct. 1, 1982), Vol. 248, nº 13, p. 1611-1614.

12 - CHADLI A., MERIEUX C., ARROUJI A., AJJAN N. Study of the Efficacy of a Vaccine produced from Rabies Virus Cultivated on Vero Cells. Conférence "Improvements in Rabies Post-Exposure Treatment", Dubrovnik, May 30-June 1, 1984.

13 - COSTY-BERGER (1978). Vaccination antirabique préventive par du vaccin préparé sur cellules diploïdes humaines. In Development of Biological Standardization 40 (Ed. S. KARGER, Basel 1978), pp. 101-104 bis, Marburg/Lahn, West Germany.

14 - COX. J.H., & SCHNEIDER L.G. (1976). Prophylactic immunization of humans against rabies by intradermal inoculation of human diploid cell culture vaccine. Journal of Clinical Microbiology 3, 96-101.

15 - FAYAZ A., SIMANI S., NOUR-SALEHI, S. BAHMANYAR M. Booster Effect of Human Diploid Cell Antirabies Vaccine in Previously Treated Persons. JAMA (Nov. 20, 1981), Vol. 246, nº 20, P. 2334-2335.

16 - FOURNIER P., MONTAGNON B., VINCENT-FALQUET J.C., AJJAN N.? DRUCKER J. and ROUMIANTZEFF M. A New Vaccine Produced From Rabies Virus Cultivated on Vero Cells. Conference "Improvements in Rabies Post-Exposure Treatment", Dubrovnik, May 30-June 1, 1984.

17 - GARDNER S.D. Prevention of Rabies in Man in England and Wales. In "Rabies a growing threat ". Symposium Warwick University 15 April 1983. (Edited by J.P. PATTISON), P. 39-49. Van Nostrand Reinhold, New-York.

18 - KELLER H., GLÜCK R., WEGMANN A., WANDELER, A.I. Immunogenität einer neuer hochkonzentrierten Tollurt. Entenembryovakzine. Sweiz Med. Wschr. 1984, 29 : 648-653.

19 - KUWERT E.K., MARCUS I. and HÖHER P.G. (1976). Neutralysing and complement fixing antibody responses in pre and post-exposure vaccines to a rabies vaccine produced in human diploid cells. Journal of Biological Standardization 4, 249-262.

20 - PORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY REPORT (1983), nº 38. Human Rabies. Kenya.

21 - MORBIDITY AND MORTALITY WEEKLY REPORT (1983), nº 46. Human rabies. Kenya.

22 - NICHOLSON K. ., PRESTAGE H., COLE P.J., TURNER G.S. & BAUER S.P. (1981). Multisite intradermal antirabies vaccination. Immune responses in man and protection of rabbits against death from street virus by post-exposure administration of human diploid cell strain rabies vaccine. Lancet 2, 915-918.

23 - NICHOLSON K.G., TURNER G.S. & AOKI F.Y. (1978). Immunization with a human diploid cell strains of rabies virus vaccine. Two year results. Journal of Infectious Diseases 137, 783-788.

24 - ROUMIANTZEFF M., CHARBONNIER C. and AJJAN N. Immunization and the Development of Vaccine. In "Rabies a growing threat". Symposium Warwick University 15 April 1983. (Edited by John R. PATTISON)pp. 33-38. Van Nostrand-Reinhold, New-York.

25 - SELIGMANN E.B. (1973). The NIH test for potency. WHO Monograph Series, WHO (ed) Laboratory Techniques in Rabies 3rd ed Geneva, 23, p. 279-286.

26 - SINNECKER H., ATANASIU P., BAHMANYAR M. et al. Vaccine Potency requirements for reduced immunization schedules and pre-exposure treatment. Joint WHO/IABS Symposium on the Standardization of Rabies Vaccines for Human Use Produce in Tissus Culture (Rabies III). Basel, Switzerland, S. Karger A.G., 1978, pp268-270.

27 - SMITH J.S., YAGER P.A., BAER G.M."A rapid tissue culture test for determining rabies neutralizing antibody". In "Laboratory Techniques in Rabies", WHO monograph Series, n° 23, 3rd Ed., WHO geneva eEd., 354-357 (1973).

28 - SNEDECOR George W. and COCHRAN William G., "Statistical Methods", IOWA STATE UNIVERSITY PRESS.

29 - SUREAU P., ROLLIN P.E. et ZEZZER H.
Correlations entre l'épreuve immuno-enzymatique, la séroneutralisation, et la réduction de foyers fluorescents pour le titrage des Anticorps rabiques. Comp. Immun. Microbiol. Inf. Dis., Vol 5, n° 1-3, pp. 143-150, 1982.

30 - TURNER G.S., Immunoglobulines IgG and IgM Antibody responses to rabies vaccines. J. Gen. Virol., 1978, 40 : p. 595-604.

31 - WHO (1980). Report of Consultation on Rabies Prevention and Control. (Ed. WHO), Lyon, France, March 10-12.

32 - WIKTOR T.J., FERNANDES M.V., KOPROWSKI H. (1964). Cultivation of rabies virus in human diploid cell strain WI 38. J. Immunol., 93 : p. 353-366.

- TITRE DE LA THESE : TITRAGE DES ANTICORPS ANTIRABIQUES 4 à 8 ANS APRES VACCINATION PAR VACCIN PREPARE SUR CELLULES DIPLOIDES HUMAINES

- AUTEUR : M. KAMP Erick

- RESUME :

Cette thèse est une contribution à l'étude de l'immunité humorale conférée par le vaccin antirabique préparé sur cellules diploïdes humaines et appréciée par le titrage des anticorps neutralisants par la méthode de réduction des foyers fluorescents.

Nous avons recherché et sélectionné 98 volontaires qui avaient bénéficié 4 à 8 ans auparavant d'une primo-vaccination antirabique avec ce même vaccin soit à titre curatif (6 injections sous-cutanées de 1 ml à JO-J3-J7-J14-J30-J90) soit à titre préventif (2 ou 3 injections sous-cutanées de 1 ml espacées de 1 mois, avec ou sans rappel vaccinal).

Un premier prélèvement de sérum nous a permis de mesurer le titre des anticorps résiduels. Nous avons ensuite étudié la réascension du titre de ces anticorps sous l'effet d'une dose de rappel de 1 ml par voie sous-cutanée en effectuant un second prélèvement 6 à 11 jours après ce rappel, et pour certains de ces 98 volontaires un troisième prélèvement 14 à 21 jours après ce rappel.

Les résultats mettent en évidence la persistance d'anticorps à des titres considérés comme protecteurs ($\geqslant$ 0,5 Unités Internationales par ml) chez 95 % des sujets, et la rapidité et l'importance de la réascension du titre de ces anticorps sous l'effet d'une dose de rappel.

Nous pensons donc qu'une périodicité de 5 ans pour les rappels vaccinaux semble suffisante, et que dans le cas d'un contact chez un sujet vacciné, l'administration d'une dose de 1 ml par voie sous-cutanée, sans immunisation passive, devrait suffire. Ces suggestions ne concernent bien entendu que les protocoles dont avaient bénéficié nos volontaires.

- MOTS-CLES : RAGE
Immunité humorale
Vaccin inactivé préparé sur cellules diploïdes humaines.